

บทความพิเศษ

ความสัมพันธ์ระหว่าง COX-2 Inhibitors และภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด

ไพจิตร อัครนบดี

แผนกอายุรกรรมโรคหัวใจ กงอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัตถุประสงค์

1. ทราบถึงความแตกต่างทางเภสัชวิทยาของยา NSAIDs ชนิดดั้งเดิมและยา NSAIDs ในรูป COX-2 inhibitors
2. ทราบข้อดีและข้อเสียของยา NSAIDs ชนิดดั้งเดิมและยา NSAIDs ในรูป COX-2 inhibitors
3. ทราบถึงความสัมพันธ์ของภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากยา NSAIDs ในรูป COX-2 inhibitors

ความเป็นมา

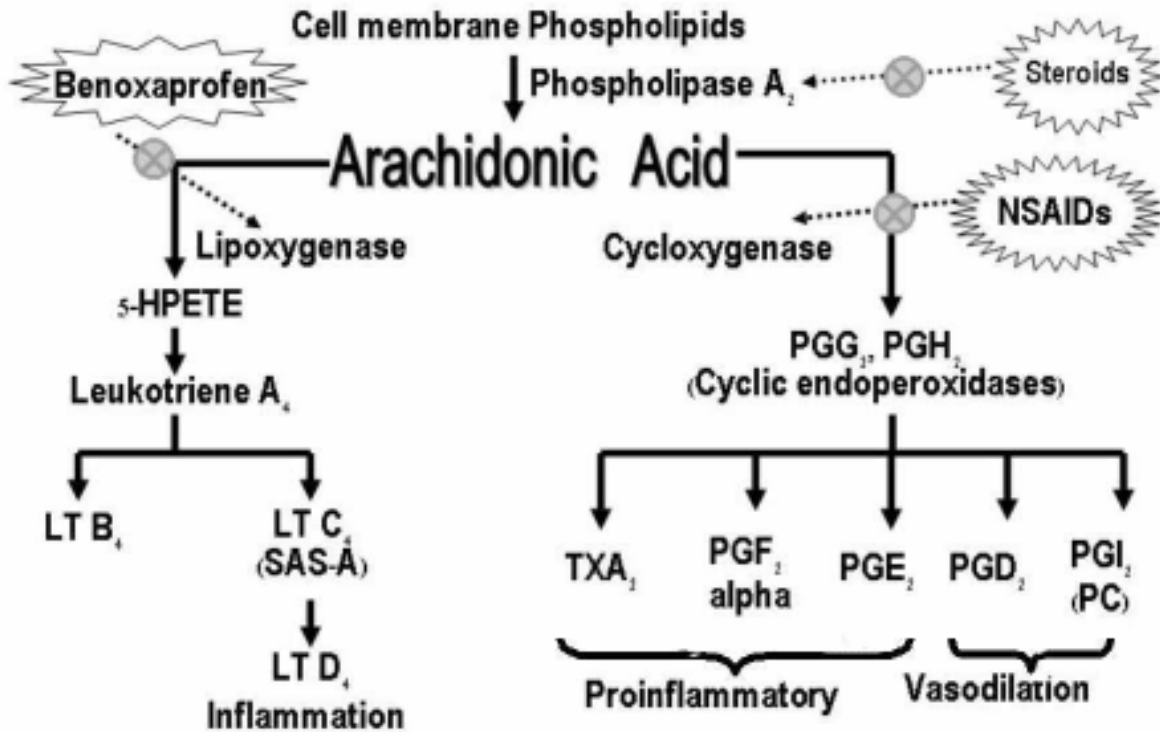
ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) จัดเป็นกลุ่มยาที่ครองยอดขายสูงเป็นลำดับต้นๆ ในท้องตลาดโลกมานานนับสิบปี ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพสูงในการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ แต่ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงเหมือนที่พบในยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid-sparing anti-inflammatory effects) แม้กระนั้นการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหารจนบางครั้งทำให้มีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารจนอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ก็เป็นข้อจำกัดที่สำคัญของการใช้ยาในกลุ่มนี้ จนกระทั่งใน ค.ศ.1990 NSAIDs กลุ่มใหม่ในรูป coxib (celecoxib และ rofecoxib) ได้เปิดตัวในตลาดยาโลกเป็นครั้งแรก โดยมีผลการวิจัยรับรองว่าเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อขบวนการอักเสบและมีความปลอดภัยสูงต่อระบบทางเดินอาหาร ด้วยคุณสมบัติที่โดดเด่นของยาทั้ง 2 ชนิดนี้ซึ่งตรงกับความต้องการของผู้บริโภค จึงทำให้พบว่าภายในระยะเวลาเพียง 1 ปี

หลังจากที่ยากลุ่ม coxib ออกสู่ท้องตลาด เฉพาะในสหรัฐอเมริกาเพียงประเทศเดียว NSAIDs กลุ่มนี้ได้ทำยอดขายเป็นมูลค่าสูงมากกว่า 3 พันล้านเหรียญดอลลาร์สหรัฐอเมริกา และมีจำนวนใบสั่งยาที่สั่งจ่ายยาในกลุ่มนี้สูงมากกว่า 100 ล้านใบ¹

ย้อนกลับไปก่อนหน้านั้นนับเป็นเวลานานหลายสิบปีแล้วที่ยาแอสไพรินและกลุ่ม NSAIDs ชนิดดั้งเดิม (traditional NSAIDs) เป็นยาที่แพทย์นิยมสั่งใช้เพื่อบรรเทาอาการอักเสบและลดอาการเจ็บปวด ยาทั้ง 2 กลุ่มนี้มีคุณสมบัติที่เพิ่งจะมาทราบในระยะหลังว่า ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ซึ่งจะลดการสร้างสารเหนียวต่างๆ ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบ (inflammatory mediators) ในร่างกาย โดยเฉพาะ prostaglandin E₂ (PGE₂) (แผนภูมิที่ 1) แต่เนื่องจากยาดังกล่าวออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase-1 (COX-1) มากกว่า cyclooxygenase-2 (COX-2) ซึ่ง COX-1 เป็นเอนไซม์ซึ่งมีอยู่ในเซลล์เกือบทุกเซลล์ของร่างกาย โดยเฉพาะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร ไต เซลล์เยื่อหลอดเลือดและเกล็ดเลือด ผลของยาดังกล่าวจึงทำให้เกิดทั้งข้อดีและข้อเสียในเวลาเดียวกัน กล่าวคือ การยับยั้งการสร้าง thromboxane A₂ (TXA₂) ที่ผนังเกล็ดเลือด เป็นผลให้ยากลุ่มนี้โดยเฉพาะแอสไพรินสามารถลดการจับกันของเกล็ดเลือดได้ จึงมีการนำไปใช้ป้องกันภาวะหลอดเลือดอุดตัน แต่ผลที่สามารถระงับการสร้าง homeostatic prostaglandins ได้แก่ prostacyclin (prostaglandin I₂, PGI₂) และ prostaglandin E₂ (PGE₂) ในกระเพาะอาหาร ไต และหลอดเลือด ก็ก่อให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่างๆตามมา เช่น ร่างกายสูญเสียขบวนการปกป้องกระเพาะอาหาร (cytoprotection) ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ง่าย หลอดเลือดเกิดการหดตัวมากขึ้นโดยเฉพาะหลอดเลือดของไตเป็นผลทำให้ไตทำงานลดลงและ

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 19 มกราคม 2548 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 24 กุมภาพันธ์ 2548
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.ไพจิตร อัครนบดี กงอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

แผนภูมิที่ 1 แสดงเมตาบอลิซึมของ arachidonic acid กลไกการออกฤทธิ์ของยา NSAIDs



เกิดอาการบวมหน้า และเกิดการเบ่งตัวของเซลล์เยื่อหลอดเลือด ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นตามมา เป็นต้น ส่วน NSAIDs ในกลุ่ม coxib จะมีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ COX-2 มากกว่า COX-1 ซึ่ง COX-2 เป็นเอนไซม์ที่อยู่ในตำแหน่งซึ่งมีการอักเสบ จึงยับยั้งการสร้างเฉพาะ PGE₂ แต่ไม่มีผลต่อ PGI₂ และ TXA₂ ดังนั้นข้อดีของ coxibs ที่เหนือกว่า NSAIDs ชนิดดั้งเดิมคือ สามารถช่วยลดการอักเสบ แต่ไม่เพิ่มผลข้างเคียงโดยเฉพาะการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและการมีเลือดออกได้ง่าย (แผนภูมิที่ 2)

ชนิดของยากลุ่ม coxib (selective COX-2 inhibitors)

ยาในกลุ่ม coxib มีทั้งหมด 6 ชนิดได้แก่ celecoxib, rofecoxib และ valdecoxib ซึ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป แต่บริษัทยาที่จำหน่าย rofecoxib เพิ่งถอนยาของตนเองออกไปจากท้องตลาดเมื่อปลายเดือนกันยายน พ.ศ. 2547 ส่วน parecoxib และ etoricoxib ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการควบคุมการใช้ยาของสหภาพยุโรป สำหรับ lumiracoxib กำลังอยู่ในขั้นตอนของการพิจารณาข้อมูลการศึกษาโดยองค์การอาหารและยาในสหรัฐ

อเมริกา (ตารางที่ 1) ยาเหล่านี้ได้รับการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวาง และได้รับการรับรองในแง่ของประสิทธิภาพที่สามารถระงับอาการปวดและอักเสบได้เทียบเท่ากับยาในกลุ่ม NSAIDs ชนิดดั้งเดิม แต่มีข้อดีกว่าคือ ลดอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของยา NSAIDs ชนิดดั้งเดิม อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงในระบบอื่นๆ ที่ไม่ใช่ระบบทางเดินอาหารและเกร็ดเลือด เช่น ไต และ ตับ ก็ยังคงเกิดขึ้นเช่นเดียวกับที่พบใน NSAIDs ชนิดดั้งเดิมทั่วไป

ข้อมูลใหม่ของยา coxibs และภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด

ก่อนหน้านี้เคยเชื่อว่า PGI₂ ซึ่งเป็น prostaglandins ที่มีคุณสมบัติช่วยต่อการดำรงชีพ (constitutive prostaglandin) เนื่องจากช่วยรักษา homeostasis ของร่างกายนั้น จะถูกสร้างจากเอนไซม์ COX-1 ในเซลล์เยื่อหลอดเลือดและเซลล์ต่างๆ ของร่างกายเท่านั้น ข้อเสียหรือผลข้างเคียงของยา NSAIDs ชนิดดั้งเดิมเกิดจากผลของยาซึ่งระงับการสร้าง PGI₂ นี้ ในขณะที่เอนไซม์ COX-2 ก็จะสร้างแต่ prostaglandins ชนิดที่ก่อให้เกิดโรคและทำให้เกิดขบวนการอักเสบในร่างกาย (inducible prostaglan-

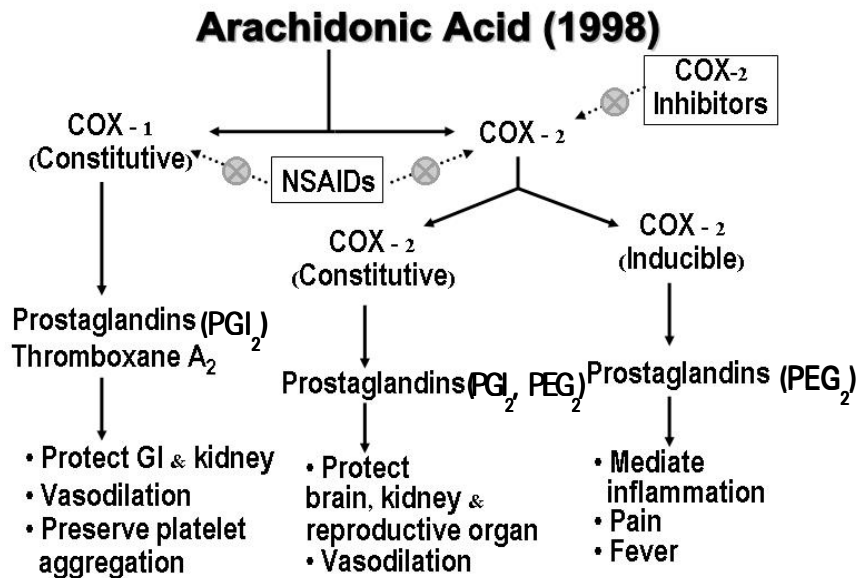
ตารางที่ 1 แสดงยาในกลุ่ม coxib: วันเดือนปีที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาโรค และโรคที่รับรองให้ใช้

ยา coxibs	องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US FDA)		EMEA	
	วัน / เดือน / ปี	โรคที่รับรองให้ใช้	วัน / เดือน / ปี	โรคที่รับรองให้ใช้
Celecoxib	31 / 12 / 1998	OA, RA, primary dysmenorrhea	-	OA, RA
	23 / 12 / 1999	FAP	17 / 10 / 2003	FAP
Rofecoxib (ถอนตัวเอง เนื่องจากเกิด ผลข้างเคียง)	20 / 05 / 1999	OA, primary dysmen- orrhea, acute pain	-	OA, RA
	11 / 04 / 2002	RA		
	26 / 03 / 2004	Acute migraine		
Valdecoxib	16 / 11 / 2001	OA, RA, primary dysmenorrhea	27 / 03 / 2003	OA, RA, primary dysmenorrhea
Parecoxib	ไม่รับรองให้ใช้	Post-operative pain (CABG)	22 / 03 / 2002	Post-operative pain
Etoricoxib	-	OA, RA, primary dysmenorrhea	-	OA, RA, acute gout
Lumiracoxib	-	OA, RA, primary dysmenorrhea, dental pain, orthopedic surgery, tension headache		

OA = Osteoarthritis; RA = Rheumatoid arthritis; FAP = Familial adenomatous polyposis

US FDA = United State Food and Drug Administration; EMEA = European Medicine Agency

แผนภูมิที่ 2 ความแตกต่างในกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง prostaglandins ของ NSAIDs ดั้งเดิม และ NSAIDs กลุ่ม coxib



dins) ซึ่งก็คือ PGE₂ ดังนั้นโดยทฤษฎีนี้ยาในกลุ่ม selective COX-2 จึงเป็นยาที่ดีคือ ลดการอักเสบและทำให้เกิดผลเสียต่อร่างกายน้อยเนื่องจากไม่ลดการสร้าง PGI₂ นั้นเอง

แต่ผลการศึกษาในเวลาต่อมาได้พบข้อมูลเพิ่มขึ้นว่า PGI₂ นี้ก็ยังสามารถถูกสร้างขึ้นจากเอนไซม์ COX-2 ได้เช่นกัน (แผนภูมิที่ 2) งานศึกษาวิจัยในห้องทดลอง ซึ่งสนับสนุนข้อมูลนี้คือ การเพิ่ม laminar shear stress ต่อเซลล์เยื่อหลอดเลือดซึ่งเท่ากับเป็นการเพิ่มภาวะเครียดภายในร่างกาย จะสามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ COX-2 ภายในเซลล์เยื่อหลอดเลือด ทำให้มีการสร้าง PGI₂ ออกมามากขึ้น ผลตามมาก็คือ ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและชะลอการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือด จึงเป็นการลดแรงต้านของหลอดเลือดปลายทาง นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้งการจับกันของเกล็ดเลือดทำให้ลดการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดอีกด้วย

การศึกษาดังกล่าวซึ่งพิสูจน์ให้เห็นว่า การยับยั้ง COX-2 อาจจะทำให้เกิดผลเสียต่อร่างกายโดยเฉพาะในระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ คือ งานวิจัยที่ทำให้เกิดภาวะขาดเลือดในหนูทดลองซึ่งขาด PGI₂ receptor พบว่าหลอดเลือดของหนูซึ่งมีสภาวะเหมือนกับขาด vascular PGI₂ นี้จะมีการสร้าง TXA₂ เพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดการกระตุ้นเกร็ดเลือดและตามด้วยภาวะหลอดเลือดอุดตันในที่สุด

ดังนั้น NSAIDs ในกลุ่ม coxib ซึ่งเด่นในการยับยั้ง COX-2 (selective COX-2) จึงสามารถลดการสร้าง vascular PGI₂ และอาจทำให้ร่างกายเสียสมดุลระหว่างขบวนการกำเนิดและขบวนการต่อต้านการเกิดลิ่มเลือดขึ้น ผลสำคัญที่ตามมาคือ จะมีการบีบตัวของหลอดเลือด ผนังหลอดเลือดหนาตัวขึ้นเกิดความดันโลหิตสูงขึ้น และส่งผลให้อวัยวะที่สำคัญของร่างกายโดยเฉพาะไตเผชิญต่อภาวะขาดเลือดได้ง่าย นอกจากนั้นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดในหลอดเลือดนี้ยังถูกส่งเสริมให้รุนแรงมากขึ้นอีกจากคุณสมบัติของยา coxib ที่ไม่มีผลยับยั้งการสร้าง TXA₂ เหมือนกลุ่ม NSAIDs ชนิดดั้งเดิม จึงทำให้เกร็ดเลือดมีการจับตัวกันได้ง่ายขึ้น ผลทั้งหมดจึงอาจเป็นชนวนสำคัญของสาเหตุที่ทำให้ atherosclerotic plaque แตก และเกิดภาวะแทรกซ้อนของกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างรุนแรงตามมาในที่สุด ดังนั้นภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและการอุดตันในหลอดเลือดที่เกิดขึ้นในระหว่างที่เข้ายาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors ซึ่งมีรายงานออกมามากขึ้นเรื่อยๆ ในระยะหลัง จึงอาจอธิบายได้จากคุณสมบัติของยาชนิดนี้ที่มีผลเสียต่อหลอดเลือดและเกร็ดเลือดดังที่กล่าวมาแล้วนั่นเอง

การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญและภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรงต่างๆ ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตาย อาการเจ็บหน้าอกจากการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

แบบ unstable angina ลิ้มเลือดในหัวใจ หัวใจหยุดเต้น การเสียชีวิตอย่างปัจจุบันทันด่วนโดยที่ไม่ทราบสาเหตุ การอุดตันของหลอดเลือดในสมอง (ischemic stroke) และสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ซึ่งเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม coxib เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ NSAIDs ชนิดดั้งเดิมนั้น จริงๆ แล้วมีรายงานพบกันมาตั้งแต่ระยะแรกที่ยาในกลุ่มนี้เพิ่งเปิดตัวใหม่ๆ ในช่วงที่ยังทำการศึกษาวัยประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาในระบบทางเดินอาหาร เพียงแต่ว่าในขณะนั้นผลข้างเคียงดังกล่าวไม่ได้ถูกเน้นให้เห็นถึงความสำคัญ เพียงแต่เก็บบันทึกไว้เป็นผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ แม้บางรายงานจะพบภาวะแทรกซ้อนน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็เกิดขึ้นในผู้ป่วยจำนวนน้อย และไม่มีการยืนยันว่าเป็นผลเสียที่เกิดขึ้นโดยตรงจากยาในกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามบทวิจารณ์ของรายงานส่วนใหญ่ก็ได้แนะนำว่า ควรพึงระวังและหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม coxib นี้ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด

ผลการศึกษาวัยประสิทธิผลที่เกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาขนาดใหญ่ที่ได้รายงานพบผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่

การศึกษา rofecoxib

1. Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) trial²

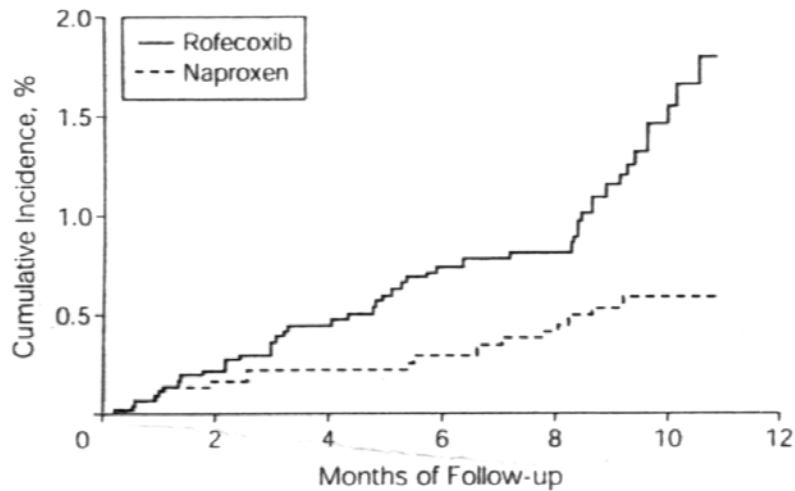
เป็น double-blind, randomized, stratified, parallel trial ซึ่งทำใน ค.ศ. 2000 ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) จำนวน 8,076 คน เพื่อศึกษาผลต่อทางเดินอาหารของยา rofecoxib 50 มก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับ naproxen 1000 มก.ต่อวัน โดยการศึกษานี้ได้คัด (exclude) ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นจะต้องได้รับยาแอสไพรินสำหรับป้องกันโรคหัวใจออกไป จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rofecoxib มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดชนิดรุนแรงสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ naproxen ถึง 2.38 เท่า โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่า 25 มก.ต่อวันจะเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายและเสียชีวิตอย่างกะทันหันสูงถึง 3.15 เท่า โดยความเสี่ยงนี้จะสูงมากในช่วง 90 วันแรกของการใช้ยา (รูปที่ 1)

ผลการศึกษาดังนั้นได้พยายามอธิบายถึงเหตุผลที่เกิดขึ้น 2

ประการคือ naproxen อาจมีผลต่อต้านการเกิดลิ้มเลือดโดยไม่เกี่ยวข้องกับยา rofecoxib หรือ เป็นเพราะกลุ่มผู้ป่วยซึ่งนำมาศึกษาโดยเฉพาะกลุ่ม rofecoxib ที่เกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายนั้นเกิดบังเอิญเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่แม้จะไม่ได้เป็นโรคหัวใจในตอนแรก แต่ก็มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหลอดเลือดตีบแข็งซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ว่าควรจะได้รับแอสไพริน (aspirin-indicated primary prevention of atherosclerosis) แต่เหตุผลทั้ง 2 ข้อสามารถโต้แย้งได้ โดยในข้อแรกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ naproxen เองก็เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้นไปร้อยละ 18 นอกจากนี้ยา naproxen ก็คือ NSAIDs ดั้งเดิมชนิดหนึ่งซึ่งมีฤทธิ์ต้านการจับตัวของเกร็ดเลือดแบบไม่ถาวร จึงไม่น่าทำให้เกิดผลต่อต้านการเกิดลิ้มเลือดได้ ส่วนเหตุผลในข้อหลังก็เป็นไปได้ยากเช่นกัน เนื่องจากพบว่า relative risk ของภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรงนั้นพบในผู้ป่วยกลุ่ม rofecoxib สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม naproxen ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มีข้อบ่งชี้ว่าควรจะได้รับแอสไพริน (4.89 เท่าในกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ว่าควรได้รับแอสไพริน และ 1.89 เท่าในกลุ่มที่ไม่มีข้อบ่งชี้ว่าควรได้รับแอสไพริน) นอกจากนี้เหตุผลในข้อหลังยังเป็นผลการวิเคราะห์ย้อนหลังซึ่งพิจารณาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเท่านั้น จากรายงานนี้ได้ผลสรุปว่า พบภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดทั้งหมดในกลุ่มผู้ป่วย rofecoxib สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วย naproxen 2.2 เท่า

2. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) trial³

บริษัท Merck Sharp & Dohme จำกัด ได้สมัครใจประกาศถอนยา rofecoxib ออกจากท้องตลาดทั่วโลกกลางคืนเมื่อวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2547 ในระหว่างทำการศึกษาโครงการวิจัยชื่อ APPROVe การตัดสินใจให้โครงการสิ้นสุดลงเกิดขึ้นหลังจากสังเกตพบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rofecoxib ขนาด 25 มก.ต่อวัน เริ่มมีความดันโลหิตสูงขึ้นตั้งแต่เริ่มโครงการใหม่ๆ ซึ่งถือเป็นสัญญาณเตือนครั้งแรก หลังจากนั้นก็พบภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดอุดตันอย่างรุนแรงสะสมมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ rofecoxib จนกระทั่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญถึง 3.9 เท่า นอกจากนี้หลังจากที่ทำการศึกษาไปนานกว่า 1 ปีก็พบว่าอุบัติการณ์ของกล้ามเนื้อหัวใจตายและหลอดเลือดอุดตันในสมองในกลุ่มที่ได้รับ rofecoxib สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจนมากขึ้นเรื่อยๆตามระยะเวลาที่ผ่านไป โดยสังเกตได้จากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม



No. at Risk							
Rofecoxib	4047	3643	3405	3177	2806	1067	531
Naproxen	4029	3647	3395	3172	2798	1073	514

รูปที่ 1 แสดงระยะเวลาที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดจาก VIGOR (Vioox Gastrointestinal Outcomes Research) trial (มี relative risk = 2.38, 95% confidence interval = 1.39-4.00; p<0.001)

ต่างมีเส้นสถิติของภาวะแทรกซ้อนหัวใจและหลอดเลือดของตัวเอง เริ่มแยกทางห่างออกจากกันมากขึ้นเรื่อยๆ

Celecoxib

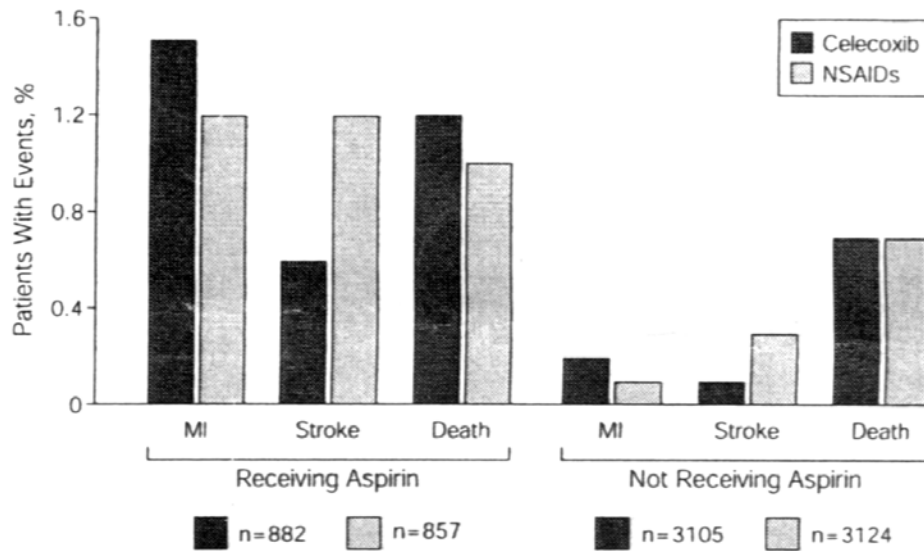
Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study, (CLASS) trial⁴ เป็น double-blind, randomized, controlled trial ซึ่งทำใน ค.ศ. 2000 โดยได้ศึกษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) จำนวน 8,059 คน เพื่อดูผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารของยา celecoxib 800 มก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับ ibuprofen 2400 มก.ต่อวัน หรือ diclofenac 150 มก.ต่อวัน การศึกษานี้อนุญาตให้ผู้ป่วยสามารถใช้แอสไพรินได้ในขนาดไม่เกิน 325 มก.ต่อวัน ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้ celecoxib สูงกว่า NSAIDs ชนิดดั้งเดิมอยู่บ้างเหมือนกัน กล่าวคือ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดหัวใจและเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ NSAIDs ชนิดดั้งเดิม ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่ได้ NSAIDs ชนิดดั้งเดิมก็เกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดสมองสูงกว่า (รูปที่ 2)

จากการรวบรวมรายงานการศึกษานี้ทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับภาวะ

แทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา coxibs ระหว่าง ค.ศ.1998 จนถึง ค.ศ. 2001 รวมทั้งรายงานจากบริษัทยาที่ส่งถึงองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาพบว่า สำหรับ primary prevention อัตราการการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายต่อปีที่เกิดในกลุ่มผู้ป่วยจาก VIGOR และ CLASS trials สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ยา NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ กลุ่มที่ไม่ได้ยา NSAIDs พบร้อยละ 0.52, กลุ่มที่ได้ rofecoxib พบร้อยละ 0.74 (p = 0.04) และกลุ่มที่ได้ celecoxib พบร้อยละ 0.80 (p = 0.02) (5) (รูปที่ 3)

Valdecoxib และ parecoxib

มีรายงานหลายฉบับที่ทำการศึกษาผลของยา valdecoxib ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยทำในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 7934 คน เปรียบเทียบกับ NSAIDs ชนิดดั้งเดิม (ibuprofen, diclofenac และ naproxen) พบว่าไม่มีความแตกต่างของภาวะแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม^{6,7} ผลดังกล่าวยังได้รับการรับรองจากผลการศึกษาในเวลาต่อมา คือพบว่า ร้อยละ 2.7 ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 1089 คนที่ได้ valdecoxib ขนาด 40 มก.ต่อวัน จะมีความดันโลหิตสูงขึ้นกว่าปกติ ซึ่งเท่ากับผู้ป่วยที่ได้ naproxen (ร้อยละ 2.7)⁸



รูปที่ 2 แสดงอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตาย, หลอดเลือดสมองอุดตัน, การเสียชีวิต จาก Celecoxib Arthritis Safety Study (CLASS) trial

เนื่องจากมีรายงานการศึกษา 2 ฉบับที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass grafting) พบภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านปรอท valdecoxib หรือร่วมกับยาชนิด parecoxib สำหรับบรรเทาอาการเจ็บปวดจากแผลผ่าตัด จึงได้ถูกองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาคัดค้านการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจอย่างเด็ดขาด⁹ อย่างไรก็ตามแม้ว่ายาชนิด parecoxib จะเป็น prodrug ของ valdecoxib แต่ valdecoxib ก็ยังได้รับการรับรองให้สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด

โดยสรุป valdecoxib ได้รับการรับรองจากประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ใหญ่ได้ตั้งแต่ในปี ค.ศ. 2001 เนื่องจากไม่พบภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่สำหรับผู้ป่วยหลังผ่าตัดโดยเฉพาะการผ่าตัดที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือดหัวใจ ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ประกาศห้ามใช้ยาทั้ง valdecoxib และ parecoxib ในผู้ป่วยเหล่านี้ แต่ในสหภาพยุโรปยังไม่ได้มีความเห็นหรือประกาศห้ามใช้ยาทั้ง 2 ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว อย่างไรก็ตามแม้ยา valdecoxib จะถูกรับรองให้สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด แต่ก็ยังเป็นยาที่ต้องพึงระวังภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่อาจจะ

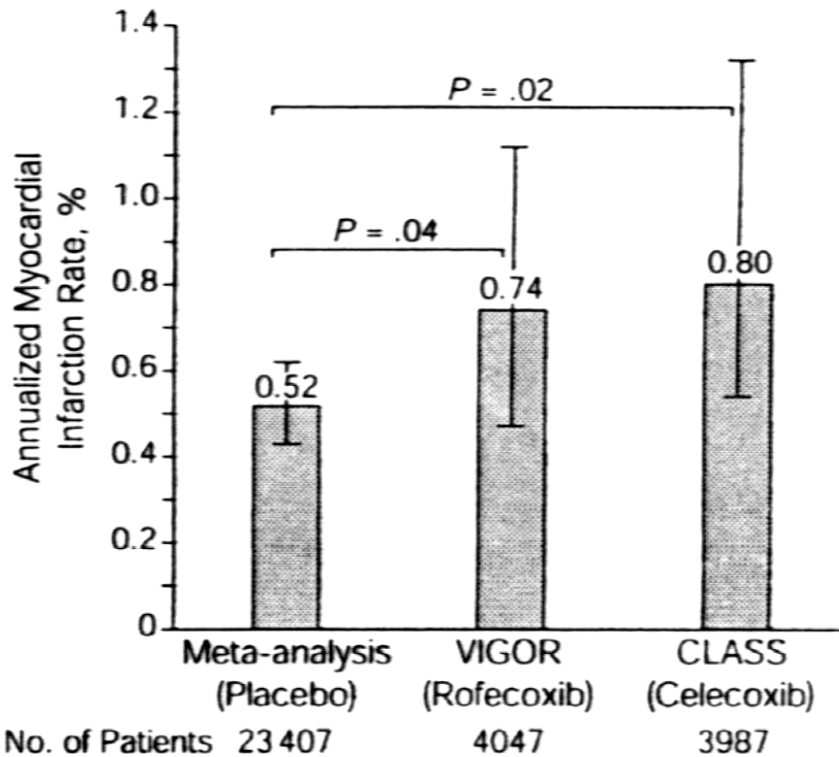
เกิดขึ้นโดยเฉพาะผู้ป่วยหลังผ่าตัดและผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคเหล่านี้ ปัจจุบันบริษัทที่จำหน่ายยาทั้ง 2 ชนิดนี้กำลังดำเนินการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในระยะยาวเพื่อยืนยันความปลอดภัยในระบบหัวใจและหลอดเลือดของยากลุ่มนี้

Etoricoxib

มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนไม่มาก พบว่าร้อยละ 4 ของผู้ป่วยที่ได้รับ etoricoxib จะมีอาการบวมที่ขาและมีความดันโลหิตสูงขึ้น โดยไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดของยา etoricoxib ที่ใช้ สำหรับภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดอุดตันนั้นยังไม่มีผลรายงานที่มีความชัดเจน เนื่องจากขนาดผู้ป่วยที่นำมาศึกษาอย่างน้อย จึงไม่สามารถสรุปผลที่แน่นอนได้ในขณะนี้

Lumiracoxib

Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET)^{10,11} เป็น randomized, controlled trial ซึ่งทำใน ค.ศ. 2004 โดยทำการศึกษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 18,325 คน เป็นเวลา 1 ปี เพื่อศึกษาความปลอดภัยต่อระบบทางเดินอาหารรวมทั้งระบบหัวใจและหลอดเลือดของ lumiracoxib 400 มก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับ naproxen 1000 มก.ต่อวันหรือ ibuprofen 2400 มก.ต่อวัน พบว่ายา lumiracoxib สามารถลดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารที่รุนแรง



รูปที่ 3 จากการศึกษาแบบ meta-analysis แสดงอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ rofecoxib (VIGOR trial) และ celecoxib (CLASS) trial

ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ความแตกต่างนี้พบเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพรินร่วมด้วย และเช่นเดียวกับผลของ CLASS trial ซึ่งพบว่าผลการศึกษานี้ไม่มีอำนาจเพียงพอที่จะบอกถึงความสัมพันธ์ของยากับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยาแอสไพรินร่วมด้วย อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษพบว่า กลุ่มที่ได้ lumiracoxib จะมีอุบัติการณ์ของกล้ามเนื้อหัวใจตายสูงกว่ากลุ่มที่ได้ NSAIDs ชนิดดั้งเดิม (0.26 ใน lumiracoxib และ 0.18 คน ใน NSAIDs ชนิดดั้งเดิม ต่อผู้ป่วยทั้งหมด 100 คนต่อปี โดยมี hazard ratio 1.47)

ผลกระทบของภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดจากยา coxibs

จากหลักฐานที่ชัดเจนว่า ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่สูงเพิ่มขึ้นเกิดจากการใช้ยา NSAIDs โดยเฉพาะกลุ่ม coxib บางชนิดนั้น จึงทำให้เกิดผลกระทบอย่างมากต่อการตัดสินใจใช้ยาในกลุ่มนี้ โดยทั่วไปจะแนะนำให้หลีกเลี่ยงยา coxibs ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจหรือหลอดเลือด แต่เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีความจำเป็นอย่างมากสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาทางเดิน

อาหารที่รุนแรงจนไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ชนิดดั้งเดิมได้ คำถามคือ ผู้ป่วยเหล่านี้จะสามารถใช้ยาที่อยู่ในกลุ่มนี้ได้หรือไม่ และมีความปลอดภัยแค่ไหน ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเป็นผลจำเพาะที่เกิดกับชนิดของยานั้นๆ หรือเป็นผลที่เกิดจากยาทั้งหมดที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน (class effect) การคัดกรองผู้ป่วยก่อนใช้ยามีความจำเป็นมากน้อยเพียงไร และมีวิธีหรือแนวทางดำเนินการอย่างไรจึงจะเหมาะสม ปัจจุบันองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและสถาบันสุขภาพแห่งชาติกำลังรีบเร่งหาคำตอบเหล่านี้พร้อมกับหาแนวทางปฏิบัติสำหรับการใช้ยาในกลุ่ม coxib นี้ให้เหมาะสมมากยิ่งขึ้น

สรุป

ในระหว่างที่กำลังศึกษาหาสาเหตุที่จะอธิบายภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากยา rofecoxib อยู่ในขณะนี้ จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องระวังการใช้ยาชนิดอื่นๆ ที่อยู่ในกลุ่ม COX-2 inhibitor ด้วยกัน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงซึ่งยังไม่สามารถคุมความดันโลหิตได้ดี ผู้ป่วยที่มีไตเสื่อมเล็กน้อยจนถึงปานกลาง ผู้ป่วยโรคหัวใจวาย และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง

สูงต่อภาวะหลอดเลือดตีบแข็งหรือหลอดเลือดอุดตัน สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคกระเพาะอาหารอย่างรุนแรง ไตเสื่อมอย่างรุนแรง มีหลอดเลือดตีบแข็ง ภาวะหัวใจวายหรือหลอดเลือดอุดตันแล้วก็ไม่ควรให้ใช้ยาในกลุ่มนี้

เรื่องราวของ rofecoxib ครั้งนี้ได้สะท้อนให้เห็นถึงความปลอดภัยและความตระหนักรู้ที่เกิดขึ้นกับขบวนการตรวจสอบเพื่อรับรองยาใหม่ ซึ่งสถาบันสุขภาพระดับโลกต่างๆ ที่ได้รับรองยานี้ไม่อาจบอกปัดหน้าที่และความรับผิดชอบไปได้ นอกจากนี้ยังเป็นอุทาหรณ์ที่ดีสำหรับแพทย์ที่จะสั่งจ่ายยาใหม่ให้แก่ผู้ป่วยว่า ควรจะต้องศึกษาและติดตามรายงานการศึกษาเพื่อนำมาพิจารณาใคร่ครวญให้ถี่ถ้วนว่า ยาออกใหม่ที่มีประสิทธิภาพเหล่านั้นได้มีการศึกษาวิจัยและมีข้อมูลที่น่าเชื่อถือว่ามีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยแล้วหรือไม่ หากข้อมูลของความปลอดภัยยังคงคลุมเครือหรือส่อว่า จะมีเล็ทไนซ์แอบแฝงอยู่ ก็ควรจะชะลอการใช้นั้นไว้ก่อน การช่างสังเกตและตื่นตัวในข้อมูลข่าวสาร ความกระตือรือร้นที่จะหาคำอธิบายถึงสิ่งที่เกิดขึ้น และการเฝ้าระวังโดยติดตามผลต่างๆ อย่างใกล้ชิดในระยะยาว เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่ายานั้นมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยจริงหรือไม่ เป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่งก่อนที่ยาใหม่ๆ เหล่านั้นจะได้รับการรับรองให้ออกสู่ท้องตลาดไปถึงประชาชนในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. IMS Health. IMS Health reports COX-2 drug sales in US surge 137% in six month period. Westport, Conn: IMS Health Inc; 2000. Available at: <http://www.imshealth.com>. Accessibility verified July 9, 2001.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*: 2003;343:1520-8.
3. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-10.
4. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al., for the Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
5. Mukherjee D, Nissen SE, Topel EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
6. White WB, Verburg KM, Whelton A. The cyclo-oxygenase-2 specific inhibitor valdecoxib is not associated with an increased risk of cardiovascular thrombotic events in arthritis patients (abstract No. 1095-511). *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6 suppl A): 525A.
7. Whelton A, Kent JD, Recker DP. No difference in thrombotic events in rheumatoid arthritis patients: valdecoxib vs naproxen and placebo (abstract No. 1370). *Arthritis Rheum* 2002;46 Suppl :512.
8. Bensen W, Weaver A, Espinoza L, et al. Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized, controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1008-16.
9. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1481-92.
10. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-74.
11. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:675-84.

